UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1950-1951 — N° 104

CONTRIBUTION à L'ÉTUDE DU TRAITEMENT des MALADIES ALLERGIQUES par la SUBSTANCE D'ORIEL

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

présentée et soutenue publiquement le 9 Juillet 1951

PAR

François-Charles-Jean CAMPENON

Élève du Service de Santé de la Marine
Diplômé de Biologie et Médecine Aéronautique
Diplômé de Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports

Né le 27 Décembre 1926 à HAÏPHONG (Tonkin)

Examinateurs de la Thèse

CREYX, Professeur	*Président.*
JOULIA, Professeur	*Juges.*
LE COULANT, Agrégé	
LENG-LÉVY, Agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE RENÉ SAMIE
21-23, rue Teulère

1951

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538106_0078

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1950-1951 — N° 104

CONTRIBUTION à L'ÉTUDE DU TRAITEMENT des MALADIES ALLERGIQUES par la SUBSTANCE D'ORIEL

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

présentée et soutenue publiquement le 9 Juillet 1951

PAR

François-Charles-Jean CAMPENON

Élève du Service de Santé de la Marine
Diplômé de Biologie et Médecine Aéronautique
Diplômé de Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports

Né le 27 Décembre 1926 à HAÏPHONG (Tonkin)

Examinateurs de la Thèse

CREYX, Professeur ..... *Président.*
JOULIA, Professeur ..... *Juges.*
LE COULANT, Agrégé ..... *Juges.*
LENG-LÉVY, Agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE RENÉ SAMIE
21-23, rue Teulère

1951

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN HONORAIRE : M. DUPÉRIÉ.
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.
id.	CREYX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
id.	MASSÉ.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY.
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie	MAYER.
Hygiène et clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD.
Médecine légale et Médecine du travail	DERVILLÉE.
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL.
Chimie	CHELLE.
Matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.

	MM.
Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT.
Clinique des maladies infectieuses	N.....
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT.
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU.
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Thérapeutique	BROUSTET

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL : M. MESNARD

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie), BLANQUET (Physique).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Bactériologie	MOUSTARDIER.

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX.

MAITRE DE CONFÉRENCES :

Physique pharmaceutique ..... M. BLANQUET.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	SARIC.
id.	DUBARRY.
id.	F.-J. TRAISSAC.
id.	BERGOUIGNAN.
id.	LENG-LÉVY.
Chirurgie générale	POUYANNE.
id.	LAUMONIER.
id.	CHAVANNAZ.
Obstétrique	MAHON.
id.	CHASTRUSSE.

	MM.
Ophtalmologie	BESSIÈRE.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
Histologie	MAYER.
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Médecine légale et médecine du trafail	L'ÉPÉE.
Electro-radiologie	LACHAPÈLE.
Odonto-stomatologie	MARONNEAUD.
Urologie	LANGE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	DUFOUR.
Accouchements	MAHON.
Puériculture	PERY
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
id.	COUSTOU.
Anatomie	RIGAUD.
Chimie générale et analytique	BABIN.
Cryptogamie	LAUBIE.

	MM.
Pharmacie galénique	MESNARD.
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE.
Chimie biologique	NEUZIL.
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.
id.	VILLAR.
Zoologie pharmaceutique	BAILANGER.
Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R.UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

En bien faible témoignage de mon affection.

A MON FRÈRE ET A MA SŒUR

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES CAMARADES

A MONSIEUR LE PHARMACIEN PRINCIPAL P. MORAND

Qui fut plus un ami qu'un Maître et sans lequel nous n'aurions pu faire œuvre utile.

En témoignage de notre profonde gratitude,

A NOS PROFESSEURS DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A NOS MAITRES DE L'ÉCOLE ANNEXE DE SANTÉ
NAVALE DE TOULON ET DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE
ET DES COLONIES

A Monsieur le Médecin-Général GALIACY

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies
Commandeur de la Légion d'honneur
Croix de guerre
Médaille de la Résistance

A Monsieur le Médecin en Chef SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies
Médecin des Hôpitaux de la Marine
Officier de la Légion d'honneur
Officier d'Académie
Médaille d'Argent de l'Education Physique

A Monsieur le Professeur M. CREYX

Professeur de Clinique Médicale
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de guerre
Officier de l'Instruction Publique

Qui nous a fait le grand honneur de présider notre jury de thèse.

Qu'il nous permette de lui présenter tous nos sentiments de respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. LENG-LEVY

Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Ordre de la Libération
King's Medal for courage in the cause of Freedom
Médaille d'Or des Hôpitaux

A Monsieur le Professeur Agrégé P. LE COULANT

Médecin Dermato-Vénéréologiste des Hôpitaux
Officier d'Académie

A Monsieur le Professeur C. JOULIA

Professeur de Clinique des Maladies Cutanées
et Syphilitiques
Officier de l'Instruction Publique

En les remerciant d'avoir bien voulu siéger dans notre jury.

INTRODUCTION

Nous avons consacré ce travail à un produit biologique qui fit couler beaucoup d'encre en Angleterre au cours des années 1928 à 1931 : « La protéose ou substance P d'Oriel. »

Depuis, de nombreuses publications ont été faites, tant en France par l'Ecole lyonnaise qu'à l'étranger. Ces publications forment un ensemble de statistiques de traitement extrêmement favorables à l'utilisation de cette substance et concluent à son intérêt thérapeutique.

Nous nous efforcerons d'améliorer ces conclusions à la lumière des recherches nouvelles effectuées dans différents domaines au cours de ces vingt dernières années et de prouver que, non seulement cette question n'a rien perdu de son importance, mais qu'au contraire elle est encore susceptible de susciter des travaux beaucoup plus poussés que ceux auxquels nous nous sommes livrés jusqu'à ce jour.

Charpy, dans sa thèse, a déjà donné un grand nombre d'observations concluantes. D'autres ont été publiées dans diverses revues médicales. Aussi nous sommes-nous volontairement limités à un petit nombre d'observations que nous détaillerons le plus possible en ce qui concerne la conduite du traitement.

Nous voudrions surtout codifier les méthodes de recherches et de traitement par la « substance P » et en tirer les conclusions thérapeutiques qui s'imposent.

Nous consacrerons un bref chapitre à la fin de cette étude à une constatation faite à l'Hôpital Maritime de Sainte-Anne : la présence de « substance P » dans les urines de choqués en général, de traumatisés en particulier. Nous nous limiterons à suggérer quelques hypothèses ; la véri-

fication de celles-ci faisant actuellement l'objet d'études qui seront publiées soit sous forme de thèse, soit sous forme de communications fractionnées.

Nous n'avons fait qu'effleurer l'étude chimique de la « substance P ». Celle-ci étant actuellement en cours d'étude à l'Hôpital Maritime Sainte-Anne au laboratoire de M. le Pharmacien Principal MORAND.

Nous tenons à remercier ici ce dernier, qui fut l'instigateur de cette thèse et sans lequel notre travail eût été vain.

Qu'il nous soit permis également de remercier M. le Professeur agrégé J. LENG-LÉVY qui a bien voulu nous aider de ses conseils.

HISTORIQUE

La protéose urinaire, dite « substance P d'ORIEL », est de découverte relativement récente et son histoire tient en peu de lignes.

C'est en effet dans le journal médical anglais *The Lancet* de novembre 1928 que BARBER et ORIEL relatent une série de recherches chimiques et d'analyses portant sur les corps azotés qui apparaissent dans les urines au cours de maladies allergiques. Ils découvrent que si l'on acidifie les urines de ces malades en période de crises et qu'on les mélange avec un volume deux fois moindre d'éther, il se produit une réaction qu'ils dénomment « *éther-réaction* ».

Alors que le mélange fortement agité se sépare rapidement chez le sujet normal en deux couches bien distinctes et à peu près limpides : l'une supérieure éthérée, l'autre inférieure aqueuse, chez le sujet en état d'allergie on voit la première prendre l'aspect trouble, de consistance gélatineuse, souvent épaisse.

L'abondance de cette émulsion, c'est-à-dire la positivité de la réaction augmente dans les heures qui suivent le paroxysme de la manifestation allergique.

BARBER et ORIEL pensèrent alors qu'il y avait une relation de cause à effet et furent ainsi conduits à pousser plus loin leurs recherches. Ils prouvèrent par la suite que la couche gélatineuse privée de son éther et additionnée d'alcool donnait un précipité. Celui-ci est doué d'un pouvoir spécifique.

Ils en firent alors le point de départ d'une thérapeutique de désensibilisation élective qui donne d'excellents résultats.

La découverte d'ORIEL qui n'était pas sans importance dans le traitement des maladies allergiques, surtout si l'on considère l'état de la question avant la découverte des antihistaminiques de synthèse, ne fut pas admise sans réserve en Angleterre où elle suscita une vive polémique, en particulier avec FREEMANN, jusqu'en 1939, date à laquelle les médecins anglais semblent se désintéresser de la question.

En France, des recherches ont été effectuées par l'Ecole lyonnaise dans les Services des Professeurs SAVY et GATE. Elles confirment les recherches d'ORIEL.

CHARPY fait une thèse de statistique démontrant l'efficacité thérapeutique de la « substance P », sans codifier cependant les modes de traitement.

Ses statistiques donnent 70 % de guérisons et 13 % d'améliorations.

Des publications sont faites dans différents pays étrangers, en particulier en Italie, donnant des résultats extrêmement favorables.

Il semble que cette substance généralement comprise dans ce que l'on a nommé l'indosé urinaire, est témoin d'un processus d'élimination du phénomène allergique dans le sens le plus général du terme et que la découverte d'ORIEL est d'une certaine importance.

C'est ce que nous allons essayer de contribuer à démontrer.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES DE LA "SUBSTANCE P"

Pour BARBER et ORIEL et pour la plupart des auteurs ayant étudié cette substance, celle-ci semble appartenir au groupe mal défini des protéoses.

Aujourd'hui, on a tendance à considérer cette classe de corps comme un ensemble de produits de fractionnement des grosses molécules protéiques, chaque fraction représentant ce que l'on appelait autrefois : albumose primaire, hétéro-albumose, proto-protéose, etc... On pense maintenant qu'il s'agit de polypeptides dont la chaîne comprend un nombre plus ou moins important d'acides aminés et où peuvent rester « accrochés » certains des habituels satellites des protéines, tels que : glucosamine, lipides, ester-phosphorylé, etc...

Il s'agirait donc d'un corps intermédiaire entre les protéines et les acides aminés (ce qui explique que la présence d'albumine dans l'urine ne permette pas le dosage de la « substance P »).

ORIEL admettait que la « substance P » est une deutéroprotéose.

En effet, ce n'est pas une protéine, car elle est incoagulable par la chaleur.

La solution aqueuse donne une réaction du biuret positive. Ce n'est donc pas un acide aminé libre, ou une série d'acides aminés isolés.

Elle n'est pas complètement précipitée à demi-saturation par le sulfate d'ammonium, mais elle l'est à saturation complète.

Elle est également précipitée par les sels de métaux lourds, tels que l'acétate de plomb par exemple, et par l'alcool.

Quand elle est hydrolysée par l'acide chlorhydrique dilué, on obtient un précipité brun. Celui-ci contient du phosphore et probablement de l'acide nucléique.

Elle donne les réactions : de MILLON, xanthoprotéiques (noyaux phénoliques) et de MOLISCH (ce qui tend à prouver l'existence d'un groupe hydro-carboné).

L'hydrolyse et l'analyse par la méthode de KOSSEL montrent la présence d'arginine, de lysine, d'histidine, et surtout d'histamine (la réaction de POLY y est d'ailleurs constamment positive), ainsi que de quelques autres acides aminés ou un mélange de polypeptides de poids moléculaires variés.

La « substance P » serait donc un polypeptide complexe contenant des acides diaminés : arginine, histidine, lysine, des acides mono-aminés, un radical phosphoré et un radical sucré (glucosamine).

Elle est cristallisable dans certains cas (contrairement à ce que certains auteurs ont écrit).

Aucun de ces corps ne possède en propre de propriétés biologiques correspondant à la « substance P ».

Ce fait, qui a étonné les premiers chercheurs, apparaît moins obscur à la lumière des récentes acquisitions concernant la relation entre structure moléculaire et propriétés immunologiques. On admet couramment à l'heure actuelle que l'arrangement dans l'espace des constituants moléculaires d'un antigène, conditionne celui de l'anticorps correspondant, et c'est cette structure spatiale qui régit la spécificité.

Il est donc naturel de penser que la « substance d'ORIEL » garde dans son architecture un reflet de la protéine qui lui a donné naissance, et c'est ce que ORIEL et ses collaborateurs ne pouvaient connaître. Ce serait donc la structure de la molécule qui donne à la substance son activité.

PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES DE LA "SUBSTANCE P"

Des recherches d'ORIEL et des théories des différents auteurs qui, après lui, étudièrent cette protéose, il résulte que :

La protéose est douée d'un pouvoir antigènique certain. En effet :

— L'intradermo-réaction pratiquée chez un sujet allergique avec sa propre substance est toujours positive. Elle n'est d'ailleurs positive que chez les sujets allergiques et avec une substance recueillie au moment du paroxysme de la manifestation allergique ;

— La réaction de PRAUSNITZ-KUSTNER faite avec une dilution de protéose est elle-même positive ;

— Le pouvoir antigénique est spécifique de l'individu ;

— L'on ne peut obtenir d'intradermo-réaction positive chez un malade allergique avec une substance autre que la sienne.

Contrairement à ce qu'ont avancé certains auteurs, il ne semble pas y avoir de spécificité de groupe : nous avons essayé de traiter un asthmatique allergique par la substance d'un autre asthmatique allergique qui, lui, avait été guéri par sa propre substance ; non seulement notre asthmatique ne fut pas guéri, mais il se sensibilisa à la substance qu'on lui injectait et fit, dans les derniers jours du traitement, un urticaire de la face.

Le pouvoir antigénique de cette substance n'existe que lors du paroxysme de la manifestation allergique. Il serait donc assez légitime d'admettre avec BARBER et ORIEL que

la « substance P » représente le témoin éliminatoire de l'antigène allergisant.

Contre cette théorie, certains auteurs ont affirmé que la « substance P » existait chez des individus bien portants n'ayant aucun antécédents allergiques. Il est exact que l'on en trouve, mais en quantité infime (7 milligrammes par jour d'après ORIEL), alors que l'on arrive à des doses de 4 et 5 grammes chez certains malades.

De plus, quel est l'individu qui n'est pas soumis à une agression d'un antigène quelconque, ne serait-ce que dans son alimentation.

Nous n'étudierons pas ici le mécanisme de formation de la substance d'ORIEL, nous formulerons diverses hypothèses dans un bref chapitre à la fin de notre travail.

Nous dirons simplement que les propriétés biologiques et thérapeutiques font fortement penser que la « substance P » serait le résultat d'un conflit antigène-anticorps, comme le pensait d'ailleurs ORIEL, sans qu'il soit possible de dire si la protéose éliminée dans l'urine représente une partie de l'antigène, une partie de l'anticorps, ou une fraction caractéristique du conflit antigène-anticorps. Par ailleurs, il n'est guère admissible de considérer ce corps comme représentant la molécule complète d'un de ces facteurs, leur poids moléculaire élevé n'en permettant pas l'élimination à l'état intégral à travers un filtre rénal sain. Il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'une protéose, c'est-à-dire d'un corps d'origine protéique. Or, la diversité des substances susceptibles d'être allergisantes est énorme et loin d'être limitée à la seule classe des protéines.

EXTRACTION ET PRÉPARATION DE LA " SUBSTANCE P. "

1° Collection de l'urine.

Il faut absolument que les urines soient recueillies dans la journée du paroxysme de la manifestation allergique.

Il faut en obtenir un volume d'environ 750 cc.

Il faut également recueillir les urines dans un bocal propre, contenant quelques centimètres cubes de chloroforme pour éviter toute prolifération microbienne. Le colibacille aime beaucoup la protéose d'Oriel, de même d'ailleurs que tout germe protéolytique, qui font disparaître l'activité de la substance. C'est un argument de plus en faveur de l'origine protéique de ce corps.

2e Extraction de la protéose urinaire.

On vérifiera tout d'abord que l'urine ne contient pas d'albumine en quantité notable (0,20 °/oo au maximum) et on la filtrera sur filtre à plis dans une éprouvette graduée ; on lira alors le volume.

Ce volume sera placé dans une boule à décantation de dimension appropriée et amené à un *p*H de l'ordre de 4 par addition d'acide sulfurique à 25 % en se servant comme indicateur de rouge congo qui doit virer au bleu (on se servira de préférence d'un indicateur externe).

On ajoutera alors un volume deux fois moindre d'éther, et la boule étant bouchée, on la retournera avec précaution. Le robinet étant ouvert, on agitera modérément jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement gazeux, puis on refermera le robinet et on agitera violemment pendant trois

minutes. On ouvrira encore le robinet pour rétablir la pression, on le referme, on redresse la boule et on la laisse reposer. Il se sépare bientôt un liquide aqueux coloré que surmonte une gelée incolore plus ou moins abondante, avec un peu d'éther non émulsionné.

Lorsque la séparation est complète (au bout d'une heure environ), on soutire la couche aqueuse que l'on rejette et on recueille la gelée et l'éther dans une capsule de porcelaine. On laisse évaporer à température ordinaire jusqu'à disparition d'odeur d'éther. Toutes ces opérations seront évidemment faites loin des flammes (on peut également faire évaporer sous trompe à vide).

On centrifuge alors le résidu aqueux et on le filtre sur filtre à plis dans une éprouvette graduée et on note le volume. On transvase dans un grand bécher et on ajoute quatre fois le volume recueilli d'alcool à 95° et quelques gouttes d'une solution alcoolique de phénolphtaléine ; on neutralise goutte à goutte à l'aide de solution de soude à 30 % jusqu'à virage au rose pâle sans dépasser cette teinte.

On laisse déposer dans le bécher incliné et on filtre sur büchner ou sur filtre sans plis ; laver plusieurs fois par décantation, à l'alcool à 95°, jusqu'à ce que le liquide de lavage soit net.

On fait passer sur le filtre et on laisse sécher le précipité à l'étuve à 37° une nuit.

Le produit se présente sous forme d'une poudre très fine, souvent très blanche et d'aspect parfois cristallin. Elle semble se conserver indéfiniment à la glacière à plus 4°, mais être cependant légèrement hygroscopique.

3e Préparation de la solution injectable.

La substance est entièrement soluble dans la solution tampon d'Evans dont la formule est donnée ci-dessous. Parfois, elle donne un léger louche qu'on élimine par filtration.

Pour l'usage, on en préparera une solution au 1/500 ou parfois au 1/1000 et plus, que l'on répartira soit en ampoules

de 1 cc., soit de préférence en flacons de pénicilline bien rincés et secs (lavage final à l'éther et insufflation sans déboucher le flacon). La quantité de solution nécessaire est de l'ordre de 25 à 50 cc. On stérilisera par tyndallisation (chauffage à 60, 30 minutes, répété trois fois à 24 heures d'intervalle).

Solution tampon d'EVANS :

1° Phosphate monopotassique ($Po^4 H^2 K$)..	5 gr. 63
Phosphate disodique ($Po^4 H Na^2$).....	14 gr. 30
Chlorure de sodium	50 gr.
Eau distillée Q.S.P.	1.000 cc.

2° Phénol à 4 % dans l'eau bidistillée.

Solution à conserver à la glacière.

Pour l'emploi : 1.000 cc. de 1° + 100 cc. de 2° + 800 cc. d'eau bidistillée donnent une solution a pH 6,4.

N. B. — Il semble intéressant de pratiquer au malade une réaction de PAUL et BUNNEL. Le médecin principal BRISOU a en effet remarqué que ce traitement de désensibilisation n'était actif que chez les malades présentant une réaction de PAUL et BUNNEL positive.

MÉTHODE DE TRAITEMENT

L'on fera tout d'abord au malade une intradermo-réaction à l'aide de la dilution employée à la dose de 1/20 de cc. pour tâter sa sensibilité.

Dans les 24 à 48 heures suivantes, on peut se trouver devant trois éventualités :

— Ou le malade ne réagit pas ;

— Ou il fait une réaction focale ;

— Ou il fait une réaction générale avec réactivation, qui peut être très forte, des phénomènes allergiques.

Dans le premier cas :

Après 48 heures, on injecte 1/10 de cc. intradermique, puis l'on augmente progressivement la dose de 1/10 de cc. toutes les 48 heures en conservant la voie intradermique jusqu'à la dose de 5/10 de cc.

On passe alors à la voie sous-cutanée en injectant 48 heures après 5/10 de cc. Puis on augmente les injections de 1/10 de cc. à la fréquence de une injection toutes les 48 heures jusqu'à 1 cc. On s'en tient à cette dose et on poursuit les injections toutes les 48 heures jusqu'à un nombre total de 20 à 25 injections, ceci même si les phénomènes allergiques ont disparu.

Dans le deuxième cas :

Même technique et mêmes doses, mais en les espaçant suffisamment pour que la réaction locale ait disparu avant toute nouvelle injection.

On observe assez fréquemment dans ce cas, alors que la réaction locale disparaît après la troisième ou quatrième injection, quelques phénomènes généraux qui n'ont pas forcément l'allure de phénomènes allergiques : tels que

sensation de chaleur, étouffement, oppression, tendance à la syncope, quelquefois migraine passagère. Considérer ces cas comme des réactivations allergiques et ne faire de nouvelles injections qu'après cessation complète des symptômes. Il est même prudent de répéter les injections sans en augmenter le volume tant que ces phénomènes sont observés.

Dans le troisième cas :

a) Le malade fait une réaction générale ou une réactivation du phénomène allergique très forte d'emblée : ne faire la deuxième injection qu'après cessation totale de la réaction (au besoin faire une médication symptomatique). Si la deuxième injection provoque encore de très fortes réactions, avoir recours à une solution au 1/1000 ou au 1/2000 et répartir avec une dose de 1/20 de cc.

Répéter les injections avec ces doses après cessation des troubles observés sans jamais augmenter tant que les réactions sont importantes. Ensuite, faire croître très prudemment par 1/20 de cc. le volume des injections et quel que soit le nombre des injections pratiquées, ne passer à la voie sous-cutanée que lorsqu'on a atteint 1/2 cc.

Reprendre plusieurs fois cette dose sous-cutanée et faire croître jusqu'au centimètre cube.

Le reste du traitement se pratiquera comme nous l'avons indiqué plus haut.

b) Les réactions générales ou de réactivations existent mais sont légères, opérer comme dans le deuxième cas, mais en augmentant prudemment par 1/20 de cc. en espaçant naturellement les injections suffisamment pour assurer la disparition de toute réaction avant nouvelle injection.

De plus, il est prudent, quand on passe de la voie intradermique à la voie sous-cutanée, de s'en tenir à la dernière dose pendant une ou deux fois.

Il est commode, pour toutes ces injections, d'utiliser une seringue à insuline.

Remarques.

1° *a*) Contre-indication absolue : tout foyer bacillaire pulmonaire en évolution ;

Contre-indication relative : toute affection bacillaire, pulmonaire en particulier récemment consolidée (possibilité de réactions focales) ;

b) Veiller en particulier à la primo-infection récente.

Dans ces cas, juger de l'opportunité du traitement en considérant la radio, le Verne-résorcine, la vitesse de sédimentation et, si l'on peut, l'index d'haptoglobine ; et même, au besoin, une réaction spécifique de la tuberculose, telle que Arloing et Courmont, Negre et Boquet, modification Calmette.

En pratique, s'abstenir de traiter les sujets ayant été atteints d'affection tuberculeuse caractérisée.

2° L'absence de toute réaction n'est pas un signe défavorable quant à la marche de la désensibilisation ;

3° Le rythme et le volume des injections se règlent en réalité sur les réactions du sujet. L'idéal est de se tenir juste au-dessous de la dose provoquant la réaction allergique ;

4° Ne pas tenir compte des phénomènes généraux (fatigue, sensation de chaleur), s'ils ne sont pas gênants. Ils constituent d'ailleurs un signe favorable quant à la réussite du traitement ;

5° Dans certains cas ayant cédé difficilement, un traitement d'entretien semble indiqué, tous les six mois par exemple.

Observation I

Mme S. H... Malade de 47 ans, entrant dans le Service de médecine de l'Hôpital Maritime Sainte-Anne, le 20 avril, pour érysipèle de la jambe gauche.

Début de la maladie le 15 avril, avec température à 40°.

Présente à son entrée une plaque érysipélateuse de la face antérieure, de la jambe gauche et en occupant presque toute la hauteur.

C'est le vingt-cinquième érysipèle de la jambe que la malade a depuis l'âge de 35 ans.

L'origine de cet érysipèle est un eczéma suintant des orteils, vraisemblablement à streptocoques.

La cause de cet eczéma paraît être alimentaire. Au cours de la diète complète, il se dessèche et disparait, pour reparaître dès le début de l'alimentation, avec prurit et suintement.

On décide de reprendre l'alimentation avec une systématisation pour trouver les aliments jouant le rôle de substances déclenchantes.

Le 26 : on alimente la malade avec du bouillon filtré, du lait, du café, de la purée.

Le 27 : on ajoute de la viande grillée.

Le 28 : on ajoute des pâtes.

Le 29 : on ajoute des frites.

Tous ces aliments ne provoquent aucune réaction.

Le 30 : on ajoute du pain à midi, des œufs le soir, à 18 heures.

Le 1er, à 6 heures du matin : démangeaison et suintement d'un élément eczémateux du gros orteil gauche. On recueille les urines pour rechercher la « substance d'Oriel ». Les urines de 8 h. 30 en donnent rien, celles de 10 heures donnent une abondante « substance P ».

On pratique en même temps une cuti-réaction au blanc d'œuf et une autre au jaune d'œuf.

Le 2 mai : on supprime les œufs de l'alimentation, que l'on remplace par des sardines à l'huile.

Pas de sensibilisation aux sardines.

La cuti-réaction au blanc d'œuf est positive. Celle au jaune d'œuf est négative.

Le 3 mai : on ajoute au repas de 18 heures du pâté (la malade était sensibilisée à deux sortes de pâté).

A 1 heure du matin, la malade présente un eczéma.

Prise d'urine à 3 heures et à 6 heures du matin pour « substance d'Oriel ».

Le 8 mai : on commence la désensibilisation avec la « substance P » « œuf ».

Le 11 mai : on pratique une analyse des pâtés et du poisson, on divise ceux-ci en extrait protéique et en extrait lipoïdique et l'on pratique des cuti-réactions avec les extraits lipoïdiques et avec l'extrait protéique de poisson.

Une fois la désensibilisation à l'œuf terminée, on commence celle au poisson pour terminer par celle au pâté.

Il est à noter qu'après la désensibilisation à l'œuf, la malade était toujours sensible au poisson et au pâté, ce qui tend à prouver la spécificité de la « substance d'ORIEL » envers chaque cause déclenchante.

La malade est actuellement à Paris depuis la fin de son traitement, c'est-à-dire depuis deux ans. Elle mange ce qui lui plaît sans jamais avoir eu de récidive.

OBSERVATION II

M. C. Sc..., 50 ans (à sa première entrée à l'Hôpital).

Les crises d'asthme ont débuté en août 1945.

Première entrée à l'Hôpital le 25 octobre 1945, il est traité par auto-hémothérapie et par sérum de HECKEL.

Il quitte l'Hôpital un mois après, rémission partielle des crises.

De 1945 à 1949, il présente des crises qu'il soigne chez lui par des poudres anti-asthmatiques.

En mai 1949, il rentre à nouveau à l'Hôpital avec le diagnostic de : « Crises d'asthme subintrantes chez un emphysémateux. »

Il est alors traité par des aérosols de Caréna et des injections intra-musculaires d'hyposulfite de soude. Cette dernière médication n'amenant aucune sédation, le 9 juin on tente un abcès de fixation ; du 9 au 13 juin, le malade ne présente plus de crises.

Il quitte l'hôpital le 27 juin 1949 considéré comme guéri.

Pendant un mois, après sa sortie de l'Hôpital, il ne présente aucune crise ; puis celles-ci réapparaissent. Il rentre à nouveau à l'Hôpital le 15 octobre 1949, présentant des crises subintrantes. Un nouvel abcès de fixation pratiqué n'amène aucune sédation des troubles.

Au cours du mois de novembre, le malade présente plusieurs fois un état de mal asthmatique.

Le 24 novembre, on essaye un choc au T.A.B. 3 gouttes intraveineuses, en même temps que l'on commence un traitement de désensibilisation à la « substance d'Oriel » (celle-ci dosée dans 250 cc. d'urine a donné un poids d'environ 2 gr. 108). Un deuxième choc au T.A.B. est pratiqué le 27 novembre, un troisième le 30. Il quitte l'Hôpital le 2 décembre, quoique ayant présenté une crise d'asthme atténuée le jour de sa sortie. Il vient suivre régulièrement sa cure de désensibilisation qui se termine en fin janvier 1950. Nous avons revu ce malade en février 1951 ; il n'a pas eu de crise d'asthme depuis le 2 décembre 1950 ; il ne présente même plus de dyspnée.

Observation III

M. A.-G. C..., étudiant en médecine.

Malade atteint de coryza spasmodique, crises extrêmement fréquentes survenant spécialement au printemps.

Début du traitement en mai 1950 par une injection intradermique de 1/20 de cc. d'une solution au 1/500, une injection tous les trois jours, en augmentant la dose de 1/10 de cc. à chaque fois pour atteindre un centimètre cube à la douzième injection.

Pendant son traitement à Toulon, les crises prennent un aspect cyclique, presque absentes aussitôt après l'injection, elles croissent jusqu'à l'injection suivante.

Le malade quitte Toulon le 24 juin et poursuit son traitement chez lui.

Des réactions assez fortes se produisent dès son départ ; à son arrivée en vacances dans le Puy-de-Dôme, de violentes crises se produisent En particulier le 21 juillet, violentes courbatures lombaires obligeant le malade à rester couché. A noter que la veille le malade était parti en escalade, à 1.700 mètres d'altitude, et était resté au soleil toute la journée.

Le 24 juillet, vingt-troisième injection de « substance d'Oriel ». Des crises violentes d'éternuements se produisent, avec fièvre élevée, courbatures, obligeant le malade à rester au lit, accompagnées d'éruption sur le front. Traitement par Phénergan, Antistine et Hexamédine. Le 26 juillet, tous les phénomènes ont disparu.

Depuis, le malade n'a présenté que de très rares crises d'éternuements, mais par contre il apparaît, de temps en temps, au front des boutons analogues à ceux de l'éruption du 24 juillet.

On peut se demander si, chez ce malade, il n'y a pas eu une transposition des phénomènes allergiques.

Observation IV

Mme J. T..., 27 ans. Asthme durant depuis l'âge de 18 ans.

Cet asthme aurait eu pour origine un traitement à l'Hista-dimili. Ce traitement aurait été pratiqué à l'occasion de douleurs très fortes résultant d'une importante scoliose dorsale avec grosse bronchite. La malade entre à l'Hôpital en juin 1948.

A son entrée, très mauvais état général, crises d'asthme journalières et même parfois deux ou trois par jour cédant de plus en plus difficilement à l'Évatmine intra-musculaire : 2 ampoules à 30 minutes d'intervalle. La Sanédrine est sans effet ; pulvérisations de solutions adrénaliniques diverses ; Eupnine. On arrive à avoir un terrain réagissant très mal aux médicaments.

Début du traitement en juillet 1948 :

Injection intra-dermique de 1/10 de cc. quinze heures après l'injection ; état syncopal durant quelques minutes.

Quarante-huit heures après la première injection, nouvelle injection de 1/10 de cc. suivie le lendemain d'une nouvelle réaction aussi intense que la première.

Rougeur locale au niveau de l'injection.

Devant ces réactions, on laisse la malade au repos pendant trois jours, puis on reprend le traitement avec une dose beaucoup plus faible (3/100 de cc.) ; légère réaction focale. On se maintient à cette dose pendant quatre injections à raison d'une injection tous les deux jours, jusqu'à disparition de la réaction cutanée consécutive à chaque injection.

Puis on passe à :

4/100 de cc. pendant trois injections ;
6/100 de cc. pendant deux injections ;
8/100 de cc. pendant deux injections ;

puis on reprend 1/10 de cc. ; ce seuil est difficile à franchir et nécessite cinq injections, toujours rigoureusement intra-dermiques.

Par la suite, on augmente la dose très progressivement, avec de nombreux seuils.

A 1/2 cc., on se trouve à nouveau devant un seuil de réaction difficile à franchir, alors que l'on attaque la voie sous-cutanée.

Le traitement est arrêté en novembre 1950, c'est-à-dire quatre mois après le début, après un total de soixante injections.

Durant le traitement, les crises d'asthme existent encore, mais leur intensité et leur fréquence diminuent très rapidement. Ceci est d'autant plus important que pendant la durée du traitement aucun médicament n'est administré (sauf en cas de crise trop nette, en particulier au moment des seuils où une injection d'évatmine est pratiquée).

Depuis, vie absolument normale, avec cependant une très légère tendance asthmatiforme à la suite d'excès de table et dans la période immédiatement pré-menstruelle, mais pas de crise franche.

Observation V

Mlle J. B..., 31 ans. Asthme établi depuis deux ans, avec état général lamentable, amaigrissement (42 kilos pour 1 m. 72). Dyspnée au moindre effort.

En mars 1949, le traitement par la « substance d'Oriel » est commencé par un médecin mal renseigné, qui commence d'emblée par la voie sous-cutanée et qui augmente la dose de 1/20 de cc. tous les deux jours, pour atteindre rapidement 1/2 cc. et s'y maintenir. Le résultat est lamentable et la malade présente des crises d'asthme presque permanentes.

Reprise du traitement en mai 1949 avec surveillance systématique du seuil de sensibilité suivant la méthode que nous préconisons. Quarante injections sont pratiquées.

La malade est revue en août 1950. Disparition complète des crises d'asthme et de la dyspnée d'effort.

Observation VI

M. D..., 13 ans. Asthme depuis l'âge de 9 mois, avec état général déficient.

Début du traitement en mai 1949 par injection intra-dermique de 3/100 de cc., puis on passe immédiatement à 1/20 de cc. Le malade

fait alors de fortes crises d'asthme. On reste à cette dose pendant quatre injections. Puis on passe à la voie sous-cutanée.

A 12/100 de cc. le malade refait des crises d'asthme assez violentes. On reste alors à cette dose pendant quatre injections. Puis on augmente progressivement jusqu'à 1/2 cc. Le traitement est arrêté le 14 juillet par suite du départ de l'enfant en vacances.

Les vacances se passent sans crises.

Le malade a été revu depuis ; pas de rechutes sérieuses. Quelques rares alertes cependant, ne nécessitant généralement pas de traitement.

RÉACTIONS AU TRAITEMENT

Ces réactions sont le seul inconvénient de ce traitement. Elles sont relativement fréquentes et sont rarement d'une intensité telle qu'elles fassent hésiter à poursuivre le traitement.

Elles permettent d'affirmer l'activité de la « substance P ».

Facteurs réglant l'intensité de la réaction.

1° Facteurs propres au malade : émotivité, vagotonicité ;

2° Facteurs liés à la méthode : certains malades réagissent violemment à une dose de 1/10 de cc. d'une solution au 1/10.000, alors que cette dose n'agit pas sur d'autres.

De plus, facteurs liés à une augmentation trop rapide de la dose ou à un passage trop rapide à la voie sous-cutanée ;

3° Il n'y a guère de relation entre les réactions cutanées et générales. L'intradermo-réaction disparaît souvent au cours du traitement sans que les réactions générales disparaissent. A priori, il devrait exister un rapport entre les deux : générale et locale ; en pratique, il n'y en a pas.

Réactions locales :

Oriel a déjà parlé, dans la plupart de ses publications, de réactions cutanées qu'entraîne une cuti, ou mieux, une intradermo-réaction faites chez un malade allergique avec sa propre « substance P » recueillie au moment du paroxysme de la manifestation allergique.

Les intradermo-réactions sont, pour différents auteurs, positives dans 25 % des cas (et non 83 % comme le pensait ORIEL). Elles se produisent avec des solutions allant du 1/100 au 1/1000, elles sont absolument spécifiques. On ne peut obtenir en employant ces dilutions des intradermo-réactions positives chez un malade avec une « substance P » provenant d'un autre malade.

Les intradermo-réactions sont rarement étendues et douloureuses.

En général, il se produit un nodule rouge allant de 1 à 3 centimètres de diamètre ; sensible à la palpation, non directement perceptible durant 24 à 48 heures.

Evolution. — Dans tous les cas, la répétition de l'injection intradermique entraîne la négativation environ un jour après la troisième piqûre. Par contre, la deuxième piqûre réveille la réaction liée à la première.

RÉACTIONS GÉNÉRALES :

SAVY décrit une série de troubles qu'il a pu observer et qu'il a relatés. Les symptômes ressentis par le malade sont divers et sont, en général, analogues à ceux du mal de mer ou d'une intoxication tabagique. Ce sont : un malaise général des vertiges, un embarras digestif ; les nausées sont rares et il n'y a jamais de vomissements. Les vertiges ressentis ne sont d'ailleurs pas de véritables vertiges giratoires, ou ils sont exceptionnels. Il s'agit surtout d'une difficulté à se tenir debout.

Il peut y avoir de l'angoisse et de la lassitude dépendant de la constitution plus ou moins émotive du malade. Bouffées de chaleur au visage, rougeur ou pâleur avec inversion de l'impression thermique, parfois subictère, pouls petit et accéléré ou au contraire ample et bondissant.

Ces troubles sont d'intensité variable. Pour SAVY et THIERS, malaises et vertiges seraient constants.

Ces troubles se produisent deux à trois minutes après l'injection et durent quatre à cinq minutes, rarement plus. Ils peuvent cependant évoluer par poussées successives, ce qui allonge leur évolution.

Le grand choc de type anaphylactique est exceptionnel et provient en général d'une erreur grossière de doses. Peu de réactions proviennent de la voie sous-cutanée à doses trop fortes. La voie intra-veineuse est par contre à proscrire formellement.

Réactivation morbide :

Ce sont les troubles que l'on observe le plus souvent, surtout chez les sujets fortement allergiques.

Il s'agit d'une exagération passagère de troubles au moment même du traitement (réaction d'Herxheimer). Il peut y avoir un rappel morbide : réapparition du fait du traitement de symptômes déjà disparus ou s'y rajoutant. Les phénomènes allergiques sont souvent réactivés et c'est ce que nous avons pu noter dans plusieurs de nos observations. Cette réactivation peut se produire, soit au cours des premières injections, soit au moment du passage de la voie intradermique à la voie sous-cutanée. Cette réaction peut être extrêmement violente, au point que certains médecins hésitent à poursuivre le traitement et pourtant celui-ci peut être continué sans danger pour le malade, à condition d'être prudent.

Un phénomène que nous avons pu observer assez souvent est celui d'une transposition de l'allergie. C'est ainsi que traitant un malade pour une conjonctivite printanière (il devait d'ailleurs être guéri à la fin du traitement), celui-ci fit une poussée d'eczéma de la face au cours du traitement.

De même, un malade en cours de traitement pour un coryza spasmodique devait faire une poussée d'urticaire et une réaction thermique avec courbature.

Quelle signification peut-on attacher à ces réactions?

Elles prouvent que la « substance d'Oriel » est vraiment un antigène interne ou secondaire auquel le malade est sensibilisé. Antigène déclenchant qui, selon Savy, serait créé de toutes pièces par la cellule hépatique ou par un élément protéogénique quelconque (système réticulo-endothélial).

Elles prouvent aussi que la « substance d'ORIEL » est un antigène spécifique, car ces réactions ne se produisent qu'avec une « substance P » propre au malade.

En effet, si certaines intradermo-réactions ont été positives avec des « substances d'ORIEL » étrangères au malade, elles ne l'ont été que chez des malades allergiques et peuvent être expliquées par le fait que la « substance d'ORIEL » contient une quantité infime d'histamine. Nos malades, même ceux fortement allergiques, n'ont jamais présenté de réactions générales avec une injection intradermique de « substance d'ORIEL » non spécifique.

Certains opposants aux idées d'ORIEL ont prétendu que ces réactions étaient dues à l'histamine contenue dans la « substance P » et que le traitement par celle-ci revenait à une désensibilisation à l'histamine. Contre ceci nous dirons qu'au point de vue chimique, l'histamine est soluble dans l'alcool ; or, c'est par ce procédé que l'on précipite la substance. Il est à noter cependant que l'histamine peut très bien être libérée par la « substance d'ORIEL » elle-même lors de la lyse suivant la floculation antigène-anticorps et réagir alors un peu à la manière d'une « histamine retard ».

Au point de vue clinique, le choc histaminique que peut produire même l'injection intradermique d'histamine, est nettement différent de celui de la « substance d'ORIEL », plus rare que la réaction cutanée il coïncide toujours avec elle ; c'est l'inverse pour la « substance d'ORIEL ».

Enfin, si c'était l'histamine qui était à la base de ces réactions, elles devraient se produire aussi bien sur les sujets sains.

Quelles conclusions tirer de ces réactions?

Elles ne doivent absolument pas arrêter le traitement, au contraire, elles prouvent que celui-ci est efficace. Elles diminuent d'ailleurs d'intensité dans la suite du traitement.

Elles doivent inciter le médecin à la prudence et à la patience. On s'en tiendra à la dose immédiatement inférieure, jusqu'à la disparition des phénomènes, pour augmenter

celle-ci aussitôt après. L'apparition des anti-histaminiques de synthèse est d'ailleurs venue jeter un jour nouveau sur l'évolution de ces réactivations. Il n'est désormais pas impossible d'espérer les masquer, tout au moins momentanément et au début du traitement, par l'administration de tels produits. Mais il faut pour cela :

1° Que le sujet réagisse aux anti-histaminiques, ce qui n'est pas toujours le cas et prouve en passant que toutes les réactions allergiques ne sont pas forcément histaminiques ;

2° Que le sujet ne soit pas lui-même sensibilisé aux anti-histaminiques, comme il nous a été donné de l'observer.

Nous avons vu en particulier une réaction du type urticarien donner, après application de phénergan-crème, un superbe œdème passager, mais spectaculaire. Une intradermo-réaction avec le phénergan seul s'est montrée fortement positive.

De toute façon, l'administration d'anti-histaminique ne saurait constituer une association de fond, le principe du traitement étant de s'en tenir à la « limite inférieure de la réaction de réactivation ».

CONCLUSIONS DE L'ÉTUDE DU TRAITEMENT

Nous n'avons publié que peu d'observations, voulant surtout nous limiter aux observations ayant nécessité des modes de traitement différents, étant donné les réactions devant lesquelles nous nous sommes trouvés. D'autres auteurs ont publié avant nous bon nombre d'observations et ont fait des statistiques des résultats obtenus. Beaucoup ont été probants, peu ont été un échec. Cet échec permet de montrer que la « substance d'ORIEL » n'est pas une panacée universelle, mais spécifique, et c'est ce qui fait sa valeur.

Son emploi en thérapeutique a des indications très précises, auxquelles il convient de se conformer ; ce n'est pas une médication rapide, elle n'a évidemment pas les résultats spectaculaires des anti-histaminiques de synthèse, quoique, comme nous l'avons montré, l'emploi de ces derniers peut se combiner avec le traitement si celui-ci entraîne des réactions trop violentes. Il demande, tant de la part du médecin que du malade, de la patience et de la persévérance. Le malade ne doit pas se laisser rebuter par les réactions que ce traitement provoque au début. Combien de médecins nous ont dit n'avoir eu aucun résultat par ce traitement, mais aussi nous ont avoué qu'ils l'avaient laissé tomber, le malade ayant fait une réaction ou parce qu'ils n'avaient pas eu la patience de le continuer.

Nous avons cité au début les travaux d'ORIEL tendant à montrer la spécificité de la substance qui porte son nom. Cette spécificité fait que l'on ne peut voir tout guérir par elle, c'est une substance d'origine allergique, elle ne pourra désensibiliser que ces états allergiques.

Il est par conséquent inutile de vouloir traiter par la « substance d'ORIEL » tout ce qui n'est pas spécifiquement allergique. Les dermatoses syphilitiques, les asthmes intriqués, ne relèvent pas de ce traitement. De plus, ce traitement ne peut être fait que par une substance recueillie en période de paroxysme allergique. C'est ce que beaucoup négligent et pourtant cette condition est absolument impérative.

La cuti-réaction, ou mieux l'intradermo-réaction, n'a pas besoin d'être nécessairement positive. Un malade asthmatique peut très bien avoir une cuti négative avec sa substance et faire une crise à l'injection sous-cutanée de celle-ci. En effet, le domaine de la sensibilisation allergique est souvent très étroit. L'organisme entier peut très bien n'en pas porter la trace, mais seulement un organe, un tissu, voire même une portion de ce tissu (derme, épiderme).

Est-ce à dire cependant que cette substance guérit parfaitement l'état allergique du sujet? Non. On pourrait espérer en effet du traitement qu'il modifie l'aptitude du sujet à se sensibiliser, il n'en est malheureusement pas ainsi. Il semble que l'on vide momentanément le tissu sensibilisé de son anticorps spécifique sans pour cela qu'il en résulte pour l'individu l'impossibilité de contracter une nouvelle forme de sensibilisation : on ne modifie pas le terrain ou si cette modification existe, elle n'est que passagère. Il se peut, en effet, qu'un asthmatique traité fasse un urticaire allergique. Il se peut quelquefois qu'il rechute et refasse de l'asthme, mais cette rechute se fait après des années et une désensibilisation se pratique alors plus facilement et plus rapidement que précédemment.

En somme, nous pensons que ce traitement ne doit pas être négligé dans les allergies rebelles et permet de soulager bien des malades dont le médecin commençait à désespérer. Dans ces cas, d'ailleurs, il serait peut-être utile de pratiquer, malgré la guérison, un traitement d'entretien abrégé, une fois par an.

ÉVOLUTION DE LA " SUBSTANCE D'ORIEL " DANS LES DIFFÉRENTS CHOCS

Les analogies cliniques et chimiques des différents chocs nous ont incité à rechercher la « substance P » dans les urines des malades ayant présenté un choc d'origine non allergique. Choc post-opératoire en particulier. Ces recherches, qui ne font d'ailleurs que commencer, nous ont permis de voir que la « substance P » apparaît dans les urines aussitôt après l'opération ; son élimination croît du deuxième au quatrième jour et décroît par la suite, à moins qu'une grosse complication ne survienne.

Ceci se produit dans les chocs post-opératoires et traumatiques. Faute de temps, nous n'avons malheureusement pas pu la rechercher dans les chocs thermiques.

Il est difficile de parler de mécanisme allergique dans un choc post-opératoire. Comment expliquer alors la formation de la « substance d'ORIEL ». Nous ne ferons que poser des hypothèses, qui n'ont pas encore été vérifiées. Elles font l'objet d'études, entreprises au laboratoire de bactériologie de l'Hôpital Maritime Sainte-Anne, qui, nous l'espérons, permettront de résoudre la question.

La première hypothèse serait l'application de la théorie de LUMIERE sur la floculation des colloïdes : « La cause la plus immédiate des troubles fonctionnels se trouverait dans les humeurs et résulterait de précipités et de floculats dans le torrent circulatoire, précipités dont l'existence n'avait jamais été soupçonnée. Les particules solides entraînées par le courant sanguin viennent irriter les terminaisons du système nerveux sympathique au niveau de la tunique interne des vaisseaux et provoquer le dérèglement de

grandes fonctions sur lesquelles le système nerveux sympathique ne peut plus exercer son influence régulatrice ».

L'on ferait alors de la « substance d'ORIEL » un résultat de cette floculation, plus ou moins lysée ultérieurement, qui serait éliminé par les urines. Cette théorie de floculation des colloïdes a déjà été violemment combattue par le Professeur DANIELOPOLU.

La deuxième hypothèse serait de faire de la « substance d'ORIEL » un ultime produit de dégradation des protéines tissulaires et sa présence dans le choc post-opératoire s'expliquerait par la résorption des tissus contus.

En faveur de cette hypothèse, nous avons l'expérience classique prouvant l'existence dans le sérum des choqués de substances inductrices de choc. On admettrait alors le passage de ces substances plus ou moins dégradées dans les urines sous forme de « substance P ».

Une troisième hypothèse nous semble beaucoup plus vraisemblable : c'est celle posée par ORIEL dans le choc anaphylactique.

Pour ce dernier, la « substance P » serait un antigène secondaire responsable des phénomènes observés, fabriqué par le foie et par certains organes (système réticulo-endothélial en particulier) à partir de l'antigène primaire.

Dans le choc traumatique, nous pourrions admettre l'hypothèse de DALE selon laquelle l'irritation ou la souffrance capillaire produit par réflexe d'axone de l'histamine. Celle-ci jouerait le rôle d'antigène primaire dont le conflit avec des anticorps entraînerait l'apparition de « substance d'ORIEL).

Ou bien, nous admettons que les substances inductrices de choc mises en évidence dans le sérum des choqués jouent le rôle d'antigène dont la « substance d'ORIEL » serait l'antigène secondaire, CORNIOLEY et KOTTZAREFF ont réussi à prévenir le développement des symptômes par une désensibilisation au sérum de choqués.

Dès 1911, BIANCHI avait observé que des lapins recevant des injections intra-veineuses d'extraits tissulaires toxiques

devenaient plus résistants aux injections ultérieures d'extraits provenant d'organes identiques ou différents. Il serait donc possible que le choc opératoire ou traumatique n'ait pas seulement un mécanisme nerveux ou circulatoire mais aussi un mécanisme allergique. Il se peut qu'au cours de ce choc le sujet soit soumis à différents antigènes dont la présence se révèle par l'apparition de « substance P » dans les urines.

Si cette hypothèse était vérifiée, et il semble qu'elle le soit, on pourrait en tirer un argument thérapeutique.

Le choc provoque dans l'organisme, non seulement des perturbations vaso-motrices profondes, mais aussi des perturbations cellulaires avec libération de protéines tissulaires, ou tout au moins de fractions de ces protéines ayant gardé un profil suffisamment caractéristique pour provoquer un phénomène de sensibilisation.

Le sujet serait-il sensibilisé à ses propres protéines? Dans ce cas, plus il serait sensibilisé, plus la « substance P » serait augmentée dans les urines. Or, nous avons remarqué que la quantité de « substance d'ORIEL » recueillie était proportionnelle à l'importance du choc.

D'autre part, pour Jean GOSSET, il semble que l'on doive rattacher certaines complications post-opératoires au simple effet du choc opératoire sur un terrain allergique sans qu'une cause infectieuse soit obligatoirement présente.

GOSSET a alors essayé de désensibiliser ses malades avant leur opération par de l'histamine. Les sujets présentant une intradermo-réaction positive au propidon recevaient chaque jour, pendant huit jours, une dose de 1 à 2 milligrammes d'histamine par voie sous-cutanée. Il arrive alors à obtenir la négativation de l'intradermo-réaction.

Il pense que cette histaminothérapie a pour effet de provoquer chez l'individu de petits phénomènes de choc qui arrivent à prémunir l'organisme envers un choc plus grave. On peut alors s'interroger sur la nature des réactions mal connues que nous englobons sous le terme vague de désensibilisation de l'organisme. S'agit-il seulement de

modifications humorales? De transformation de l'équilibre neuro-végétatif, ou de réactions profondes et favorables de glandes à sécrétion interne?

GOSSET signale un cas qui l'a frappé : après histaminothérapie et négativation de l'intradermo-réaction, il a constaté chez un grand vagotonique un retour à la normale du réflexe oculo-cardiaque.

Quant au mécanisme biologique des réactions de désensibilisation, nous pensons qu'il est possible de les rattacher à certaines expériences de H. SELYE et d'en proposer ainsi une explication entrant dans le cadre général de ces hypothèses. H. SELYE a montré en effet que l'organisme oppose à tout un ensemble d'agressions une série de réactions humorales et tissulaires identiques. Ceci expliquerait l'identité des chocs. Ces réactions d'adaptation évoluent par phases bien individualisées par H. SELYE :

— Une phase d'alarme ;

— Une phase de réaction ;

— Une phase d'épuisement quand l'organisme a épuisé toute sa capacité d'adaptation.

Cette quantité finie, ce potentiel de résistance, ne peut-on pas l'augmenter par une modification, même passagère, du terrain organique? On a vu que la répétition de chocs minimes, soit par l'histamine quand il s'agit de choc post-opératoire, soit par la « substance d'ORIEL » quand il s'agit de maladie allergique, aboutissait à une sorte d'état de résistance, donc d'adaptation vis-à-vis d'une agression plus forte. Il est tentant de superposer les deux processus, et on peut se demander si ces différentes méthodes n'auraient pas pour effet d'amener le sujet à un état de résistance accrue vis-à-vis d'un choc d'une intensité incomparablement plus grande, comme le choc post-opératoire.

Nos travaux ont été malheureusement extrêmement incomplets, faute de temps. Nous espérons néanmoins pouvoir, dans un avenir assez proche, vérifier toutes ces hypothèses.

CONCLUSIONS

I. — La protéose urinaire, dite « substance P » d'ORIEL, a été découverte par BARBER et ORIEL en Angleterre, en 1928. Elle a depuis été étudiée un peu partout dans le monde, en France par l'Ecole lyonnaise.

II. — La « substance P » est une deutéro-protéose. Elle est incoagulable par la chaleur. Sa solution aqueuse donne une réaction du biuret positive. Elle est précipitée à saturation complète par les sels de métaux lourds et par l'alcool.

Elle donne les réactions de MILLON, xanthoprotéique et de MOLISCH.

C'est donc un polypeptide complexe contenant des acides diaminés, des acides monoaminés, un radical phosphoré et un radical sucré.

III. — La protéose d'ORIEL est douée d'un pouvoir antigénique certain. Ce pouvoir est spécifique de l'individu. Il n'existe qu'au moment du paroxysme de la manifestation allergique.

IV. — La « substance P » active s'obtient à partir d'urine recueillie dans la journée du paroxysme de la manifestation allergique. Mélangées à un volume deux fois moindre d'éther, ces urines se séparent en deux couches. La supérieure par adjonction de quatre fois son volume d'alcool, donne la « substance P » par précipitation.

L'on utilise la protéose urinaire à des solutions allant du 1/500 au 1/100.000.

V. — La conduite du traitement est variable suivant les sujets. On débute en général par une dose de 1/10 de cc. par voie intra-dermique. On augmente progressivement

par 1/10 de cc. tous les deux jours. A partir de 1/2 cc., on passe à la voie sous-cutanée. La dose maxima pour chaque injection est de 1 cc. Le traitement dure en moyenne de un mois et demi à deux mois.

VI. — Le malade peut présenter certaines réactions au traitement. Celles-ci peuvent être locales ou générales. Il se produit assez souvent une réactivation des phénomènes morbides. Ces réactions traduisent l'activité de la substance, elles ne doivent absolument pas faire arrêter le traitement.

VII. — La « substance d'ORIEL » apparaît dans les urines de malades présentant un choc. Trois hypothèses peuvent être posées sur l'apparition de cette substance. Chez les malades tant soit peu sensibilisés, il semblerait utile de faire une désensibilisation par leur propre « substance d'ORIEL ». Cette substance, encore imparfaitement connue, fait actuellement l'objet d'études.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Pr Le Doyen,
L'Assesseur
L. CHELLE

Vu :
Le Président du Jury,
M. CREYX

VU ET PERMIS D'IMPRIMER.
Bordeaux, le 28 Juin 1951.

Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

BARBER et ORIEL. — « A clinical and biological study of allergy » (*The Lancet*, 1928, t. CCXV, p. 1009 et 1064).

— « A proteose in the urine excreted in anaphylactic and allergic conditions » (*The Lancet*, 2 août 1930, t. CCXIX, p. 231).

Controverses entre ORIEL et BARBER d'une part, FREEMANN d'autre part, dans *The Lancet*, 1931, t. CCXXI, p. 1012 (FREEMANN), p. 1266 (BARBER), p. 1267 (ORIEL).

« Quelques facteurs chimiques de l'allergie en général et de l'asthme en particulier » (*Premier Congrès international de l'Asthme*, le Mont-Dore, 1932, p. 409).

CHARPY. — *Traitement des maladies allergiques par la substance d'Oriel* » (thèse de Lyon, 1934).

CORDIER, ENSELME et VALLIN. — « Traitement de l'asthme par la *substance d'Oriel* » (*Lyon Méd.*, n° 45, 8 novembre 1936, p. 520).

DALE (H.-H.). — « Some chemical factors in the control of the circulation » (*The Lancet*, 1929, p. 1179-1233).

DANIELOPOLU. — « Recherches sur l'immunité » (*Bull. de l'Acad. Méd. de Roumanie*, 1943, p. 235 - 515).

GATÉ (J.), THIERS, CUILLERET (H.) et CHARPY. — « Note préliminaire sur l'emploi thérapeutique de la protéose d'Oriel en dermatologie » (*Bulletin de la Soc. de Derm. Syph.*, p. 1228).

GOSSET (J.). — « Sur le choc traumatique » (*Lyon Chirg.*, 1944, t. XXXIX, n° 3, p. 295).

— « Bactériothérapie, désensibilisation ou adaptation pré-opératoire » (*Mémoires de l'Académie de Chirurgie*, 28 octobre 1942, t. LXVIII, n° 26 et 27, p. 215).

JAUSION et JACOSKY. — « Auto-ourothérapie et *substance d'Oriel* » (*Presse Méd.*, 3 mars 1936, n° 20, p. 388).

LABORIT (H.). — *Physiologie et biologie du système nerveux végétatif au service de la chirurgie* (1 vol., 156 p., G. Doin, Paris, 1950).

— « Etude expérimentale du syndrome d'irritation et application clinique à la maladie post-traumatique » (*Thérapie*, 1949, 4, n° 3, p. 126).

LABORIT (H.). — « Le rôle de l'hyperperméabilité capillaire et son traitement dans les syndromes réflexes post-traumatiques localisés » (*La Semaine des Hôpitaux de Paris*, n° 61, 18 août 1950, p. 2330).

LABORIT (H.). — « Sur le mécanisme physiologique du syndrome d'irritation » (*Presse Médicale*, 1949, t. LV, p. 770-776).

LUMIÈRE. — *Les colloïdes* (1 vol., 736 p., Maloine, Paris, 1933).

MACHEBŒUF. — « Immunochimie » (*Exposés annuels de Biochimie médicale*, 1re série, 1940, p. 117).

SAVY, THIERS (P.) et WEIGERT (H.). — « Déséquilibre neuro-végétatif avec dermographisme » (*Lyon Méd.*, 1933, p. 692).

SAVY (P.) et THIERS. — « Les réactions générales au cours du traitement par la *substance d'Oriel* » (*Journ. de Méd. de Lyon* 20 avril 1936, p. 283-193).

SAVY et RAYMOND. — « La *substance d'Oriel*. Sa place parmi les méthodes de désensibilisation » (*Arch. de Méd. et Pharm. milit.*, t. CIII, n° 4, octobre 1935, p. 613).

SAVY et THIERS. — « La *substance d'Oriel* dans le traitement des états allergiques » (*Presse Méd.*, 10 novembre 1934, n° 90, p. 1761).

SHAPIRA (G.), CORNIOLEY et BIANCHI. — « Aspect biochimique du choc » (*Exp. Ann. de Biochimie Médicale*, 1re série, 1950, p. 181).

SIMON (C.). — « Sur la *substance d'Oriel* » (*Bull. Méd.*, 16 février 1935, p. 110).

THIERS. — « Technique modifiée d'extraction de la protéose d'Oriel » (*Bull. de la Soc. Fr. de Derm. Syph.*, p. 1233, Lyon, 1933).

UNGAR (G.). — *Les substances histaminiques et la transmission chimique de l'influx nerveux* (1 vol., 74 p., P. Hermann, Paris, 1937).

BORDEAUX
IMPRIMERIE R. SAMIE
21-23, Rue Teulère

—

1951

Dépôt légal n° 15.329 — 3e Trimestre 1951